



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 9/00, 9/20</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/23045</b> (43) Date de publication internationale: 27 avril 2000 (27.04.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02443</p> <p>(22) Date de dépôt international: 12 octobre 1999 (12.10.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/12977 16 octobre 1998 (16.10.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALAUX, Gérard [FR/FR]; 33, rue du Roussillon, Val des Quatre Pignons, F-78650 Beynes (FR). ANDRE, Frédéric [FR/FR]; 14bis, rue du Clos de Massy, F-92160 Antony (FR). CUINE, Alain [FR/FR]; 41bis, allée de la Faisanderie, F-77310 Saint Fargeau-Ponthierry (FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410 Dourdan (FR).</p> <p>(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH GASTRIC RESIDENCE AND CONTROLLED RELEASE</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A RESIDENCE GASTRIQUE ET A LIBERATION CONTROLEE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a pharmaceutical composition with gastric residence and controlled release, characterised in that it comprises two or three layers and contains: (a) an active principle associated with a excipient modifying its release; (b) a system generating carbon dioxide in a swelling polymer hydrophilic matrix; (a) and (b) capable of being included in a common layer or in separate layers.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend: (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération, (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche ou dans des couches distinctes.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À RÉSIDENCE GASTRIQUE ET À  
LIBÉRATION CONTRÔLÉE

La présente invention a pour objet des compositions  
5 pharmaceutiques à résidence gastrique et à libération  
contrôlée.

On cherche le plus souvent à administrer les médicaments  
par voie orale. Cependant, l'administration par voie orale  
10 est parfois rendue difficile dans les cas où le principe  
actif a une faible biodisponibilité.

On entend ici par biodisponibilité la fraction de principe  
actif qui est absorbée depuis sa forme pharmaceutique et  
qui parvient dans le plasma.

15 D'autres principes actifs sont absorbés et peuvent donc  
être administrés par voie orale, mais leur absorption est  
incomplète et parfois irrégulière. Certains autres  
principes actifs sont bien absorbés à partir de formes  
pharmaceutiques à libération rapide, le principe actif  
20 étant alors libéré en moins d'une demi-heure, mais sont  
moins bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à  
libération prolongée.

Une telle biodisponibilité faible et irrégulière peut être  
25 le résultat de plusieurs facteurs. Parmi eux on peut citer  
une faible solubilité ou une dissolution très lente du  
principe actif, une dégradation chimique ou enzymatique du  
principe actif dans le tractus gastro-intestinal ou une  
absorption lente ou incomplète du principe actif.

30 En effet, un certain nombre de principes actifs, bien que  
suffisamment solubles, sont peu absorbés au niveau  
colonique ou moins absorbés à ce niveau qu'au niveau des  
parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le duodénum,  
35 le jéjunum et l'iléum.

D'autre part, une forme à libération prolongée est utile  
pour beaucoup de médicaments, par exemple pour permettre  
une administration moins fréquente : 1 fois par jour au

lieu de 2 fois ou 2 fois par jour au lieu de 3 fois.

Lorsque le principe actif est absorbé dans les régions basses du tractus gastro-intestinal de façon lente ou incomplète, la conception d'une forme à libération prolongée, qui typiquement devrait libérer le principe actif pendant 12 à 16 heures devient difficile. Le problème devient d'autant plus difficile s'il existe une fenêtre d'absorption, c'est à dire que le principe actif est bien absorbé seulement dans une partie du tractus gastro-intestinal. Par exemple le principe actif peut être bien absorbé seulement au niveau duodénal et jéjunal. En effet, une forme pharmaceutique à libération prolongée nécessite un temps de libération d'au moins 8 heures, qui n'est pas atteint dans le cas d'un principe actif à absorption essentiellement au niveau des parties hautes de l'intestin grêle. C'est le problème que se propose de résoudre la demanderesse.

La présente invention vise donc à ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal et donc à augmenter le temps disponible pour l'absorption au niveau des parties hautes de l'intestin grêle et plus spécifiquement duodénum, jéjunum et iléum, tout en contrôlant le profil de libération.

L'invention consiste ainsi en une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :

- (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
  - (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante.
- Les comprimés à deux ou trois couches réalisés à partir des différentes combinaisons de (a) et de (b) font partie de l'invention, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)]. Les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)]

dans un même comprimé peuvent posséder des compositions et des dimensions différentes.

Font également partie de l'invention les compositions à  
5 résidence gastrique à deux ou trois couches comprenant (a)  
et (b), caractérisées en ce qu'elles comportent une couche  
soluble et/ou érodable. Le comprimé peut ainsi comporter  
une couche [(a)+(b)] et une couche soluble et/ou érodable  
pour donner un comprimé bi-couche ou bien une couche  
10 soluble et/ou érodable recouverte de deux couches  
extérieures [(a)+(b)] pour donner un comprimé  
triple-couche.

Ce mode de réalisation permet, comme toutes les  
compositions selon l'invention, d'obtenir une augmentation  
15 graduelle de la surface de contact entre le comprimé et les  
liquides contenus dans l'estomac afin de tendre vers un  
profil de dissolution d'ordre zéro, à savoir un profil de  
libération contrôlé.

20 Les compositions selon l'invention sont caractérisées par  
le fait qu'au contact avec le suc gastrique, le(s)  
couche(s) [(b)] ou [(a)+(b)] augmentent de volume grâce au  
gonflement de la matrice polymérique hydrophile et la  
production immédiate en dioxyde de carbone. De cette façon  
25 la flottaison est obtenue rapidement et le temps de  
résidence gastrique obtenu est important.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent  
par exemple être utiles pour les benzamides et les  
30  $\alpha_1$ -antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants :  
le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique,  
l'amoxicilline, le (+)- $\alpha$ -aminométhyl-2-méthoxy-  
sulfonamidobenzèneméthanol (divulgué dans la demande de  
brevet EP 842 148 à l'exemple 3.6) ou le 3'-(2-amino-  
35 1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide (NS 49).

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le  
véralipride, l'alizapride, le clébopride et plus  
particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le

sulpiride et leurs sels.

Les  $\alpha_1$ -antagonistes sont en particulier la terazosine et l'alfuzosine ainsi que leurs sels, en particulier le  
5 chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Le captopril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique,  
10 l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodésoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des cholélithiases, désordres hépatiques et syphilis.

15 Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides,  $\alpha_1$ -antagonistes) sont également couverts, y compris leurs mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais  
20 également leurs sels.

Parmi les principes actifs qui conviennent plus particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le  
25 (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride, le chlorhydrate d'alfuzosine et le chlorhydrate de 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

30 La figure 1 représente trois modes de réalisation de l'invention avec différentes dispositions de (a) et (b).

La figure 2 représente le profil de dissolution du chlorhydrate de tiapride formulé dans un comprimé selon  
35 l'invention, à trois couches.

Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener

rapidement, puis à maintenir la composition pharmaceutique de l'invention à la surface des liquides contenus dans l'estomac.

- 5 Un système générateur de dioxyde de carbone convenant dans une composition pharmaceutique selon l'invention, comprend généralement au moins un agent générateur de dioxyde de carbone. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-  
10 terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

- Un tel système générateur de dioxyde de carbone, constitué seulement d'un agent générateur de dioxyde de carbone, ne  
15 commence à former des bulles de dioxyde de carbone qu'après avoir été mis en contact avec un milieu à pH acide, généralement celui de l'estomac.

- Afin d'accélérer la formation des bulles de dioxyde de carbone, et donc d'améliorer la flottaison de la  
20 composition pharmaceutique à résidence gastrique de l'invention, on préfère mettre en oeuvre un système générateur de dioxyde de carbone indépendant du pH. Un tel système peut comprendre un agent générateur de dioxyde de  
25 carbone tel que ceux mentionnés plus haut, ainsi qu'au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques comme l'acide lactique, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques. A titre de composés acides on peut plus  
30 particulièrement citer les acides tartrique, maléïque, malonique, malique, fumarique, succinique, adipique, citrique et leurs sels partiels, tel que le citrate monosodique.

- 35 Dans un tel système générateur de dioxyde de carbone, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le nombre de moles en ledit composé acide par rapport au nombre de moles en ledit agent générateur de dioxyde de carbone soit de 0,7 à 1,4 fois la stoechiométrie.

Toutefois, si le principe actif ou tout autre composant entrant dans la formulation de la composition selon l'invention présente un caractère basique, il peut être requis d'augmenter en conséquence la teneur en composé  
5 acide.

Les polymères hydrophiles convenant pour former une matrice hydrophile polymérique gonflante peuvent être choisis parmi :

- 10 - les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
- les polysaccharides hémisynthétiques, en particulier les dérivés de la cellulose comme la
- 15 méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose ou
- les polymères hydrophiles synthétiques comme
- 20 - les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels, tels les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbopol® ou
- les polymères d'acides aminés comme les polylysines.

25 Parmi les polysaccharides naturels on préfère les alginates et le gomme de xanthane.

Parmi les polysaccharides hémisynthétiques on préfère l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose.

30 La matrice hydrophile polymérique gonflante peut être constituée d'un seul polymère hydrophile cité ci-dessus ou d'un mélange de plusieurs d'entre eux, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles et préférentiellement  
35 jusqu'à trois d'entre eux.

Dans le cadre de la présente invention, les familles de polymères hydrophiles se définissent par la liste suivante :



- les polysaccharides naturels,
- les dérivés de la cellulose,
- les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et
- 5 méthacrylique et leurs sels,
- les polymères d'acides aminés.

Parmi les mélanges on peut notamment citer les mélanges  
d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose  
10 et les mélanges d'hydroxypropylméthylcellulose de  
différents poids moléculaires.

Un mélange particulièrement préféré est constitué  
d'hydroxypropylméthylcellulose de différents poids  
15 moléculaires.

Afin de favoriser une augmentation rapide du volume de la  
composition pharmaceutique, avec les polymères hydrophiles  
précédemment cités, on peut utiliser des produits et/ou  
20 excipients hydrophiles capables de favoriser l'hydratation  
des matrices polymériques gonflantes. On peut utiliser à  
cet effet les diluants hydrophiles tels que le lactose, le  
mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline. On  
peut aussi introduire des substances qui permettent un  
25 mouillage plus rapide de la ou des matrices polymériques  
gonflantes, en facilitant de cette façon l'interaction  
entre les composants de cette ou ces couches et les fluides  
biologiques. Des exemples de telles substances sont le  
laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le  
30 tetradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de  
sodium, le cétomagrocol, le poloxamère, les polysorbates,  
ou tout autre tensio-actif pharmacologiquement acceptable.

On peut distinguer deux cas dans le choix des excipients  
35 modifiant la libération du principe actif compris dans

(a) :

- Dans le cas où le principe actif et le système générateur  
de dioxyde de carbone sont dans la même couche [(a)+(b)],  
le ou les polymères hydrophiles qui forment la ou les

matrices hydrophiles gonflantes jouent le rôle de modification de la libération du principe actif. Dès lors, un excipient spécifique modifiant la libération du principe actif n'est pas ajouté aux polymères hydrophiles gonflants.

- 5 - Dans le cas où le principe actif est dans une couche [(a)] ne comprenant pas (b), les excipients modifiant la libération du principe actif sont soit des polymères hydrophiles, soit des substances lipidiques qui peuvent former une matrice, soit une association des deux.

10

Les polymères hydrophiles pouvant modifier la libération du principe actif peuvent être choisis parmi ceux qui sont listés ci-dessus comme polymères hydrophiles formant une matrice gonflante, auxquels on peut ajouter

- 15 l'éthylcellulose, la méthylcellulose, et les copolymères acryliques parmi lesquels ceux commercialisés sous la marque Eudragit®.

- Les substances lipidiques peuvent être choisies parmi l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de  
20 carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate, et le béhénate de glycérol.

- Le matériau soluble et/ou érodable dont une couche peut  
25 être constituée peut être choisi parmi : les diluants solubles tel que le lactose, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, les polyalcools, parfois mélangés avec d'autres diluants hydrophiles tel que la cellulose microcristalline. Des polymères tels que l'hydroxyéthylcellulose, la  
30 carboxyméthylcellulose, l'alginate, l'albumine, l'amidon soluble et la gélatine peuvent être incorporés dans cette couche soluble et/ou érodable jusqu'à un pourcentage de 25% en poids pour contrôler la vitesse d'érosion et/ou solubilisation.

35

La réalisation technique des comprimés peut amener à introduire :

- des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le

- monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono, bi- ou trisubstitués,
- 5 - des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice,  
- et des liants, tampons, absorbants, ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.
- 10 Selon des modes de réalisation préférés, les compositions de l'invention peuvent prendre les différentes formes suivantes :
- (1) un comprimé bi-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa libération et  
15 la deuxième couche comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante.  
Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(i).
- (2) un comprimé triple-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa  
20 libération et les deux couches extérieures comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.
- 25 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(ii).
- (3) un comprimé triple-couche, les couches extérieures comprenant le principe actif associé à un excipient modifiant sa libération et un générateur de dioxyde de carbone, le tout dans une matrice polymérique gonflante et  
30 la couche intérieure étant constituée d'un matériau soluble et/ou érodable et éventuellement d'un générateur de dioxyde de carbone. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.  
Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(iii).
- 35 Les comprimés de l'invention peuvent être produits de la manière suivante : on mélange des poudres et/ou des granulés en utilisant les technologies de production actuelles donc avec un procédé de production qui peut être

immédiatement transféré sur le plan industriel.

Le comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches est obtenu selon des procédés de compression très utilisés et  
5 connus par l'homme du métier.

Par exemple on peut produire les comprimés en utilisant des presses rotatives capables de produire des comprimés "multi-couches".

10

Normalement, la force de compression de travail varie de 7 à 50 kN (ou kilo newtons), et l'on obtient des comprimés à deux ou trois couches ayant une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoïdale, qui permettent une  
15 administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité en principe actif qui est véhiculée chaque couche du comprimé peut avoir une épaisseur différente allant de 0,2 à 8 mm, mais de préférence de 1 mm  
20 à 4 mm.

A la composition pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection de la composition pharmaceutique.  
25 L'enrobage doit alors être soluble en solution acide et neutre.

L'enrobage peut être appliqué par des méthodes classiques connues de l'homme du métier à l'aide de solutions  
30 organiques ou aqueuses.

Les teneurs en les différents composés constitutifs d'une composition pharmaceutique selon l'invention sont généralement choisies de sorte que la densité relative dans  
35 l'estomac de cette composition soit inférieure à 1,00.

Habituellement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 0,5 à 70 %, de préférence de 2 à 60 % en poids de principe actif, de 10 à 80 %, de

préférence de 15 à 60 % en poids d'excipient modifiant la libération de principe actif, de 10 à 75 %, de préférence de 15 à 60 % en poids en au moins un polymère hydrophile et de 2,5 à 50 %, de préférence 10 à 40 % en poids d'agent  
 5 générateur de dioxyde de carbone, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

Les exemples suivant illustrent la présente invention.

10 Exemple 1 : Comprimé flottant à libération prolongée à 3 couches de chlorhydrate de tiapride

Deux granulés sont préparés. Pour le granulé 1, Methocel® K100M, Avicel® PH102, et acide tartrique sont mélangés à  
 15 sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Les autres composants, stéarate de magnésium, Aerosil® 200, et carbonate monosodique sont ensuite ajoutés à sec, et mélangés. Pour le granulé 2, chlorhydrate de  
 20 tiapride, Methocel®, et Avicel® sont mélangés à sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Le stéarate de magnésium et l'Aerosil® sont ajoutés à sec, et mélangés. Des comprimés à 3 couches sont préparés,  
 25 contenant 250 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 280 mg de granulé 2 dans la couche intérieure, qui contient 100 mg tiapride base sous forme de chlorhydrate, et 200 mg granulé 1 dans la deuxième couche  
 30 extérieure.

Granulé 1 : couches extérieures 1 et 3

	Methocel® K100M <sup>1</sup>	45,6 %
	Avicel® PH102 <sup>2</sup>	15,3 %
35	Acide tartrique	17,9 %
	Carbonate monosodique	20,0 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
	Aérosil® 200 <sup>3</sup>	0,2 %
		<hr/> 100,0 %

## Granulé 2 : couche intérieure 2

	Chlorhydrate de tiapride	39,6 %
	Methocel® K100M	41,6 %
	Avicel® PH101	17,6 %
5	Aérosil® 200	0,2 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
		<hr/> 100,0 %

- 1 hydroxypropylméthylcellulose commercialisée par Dow Chemical Co.  
10 2 cellulose microcristalline commercialisée par Edward Mendell Co.  
3 silice colloïdale commercialisée par la société Degussa

La dissolution *in vitro* est testée selon la méthode suivante :

- 15 On utilise l'appareil à palettes décrit par la Pharmacopée européenne. L'agitation s'élève à 200 tpm. L'absorbance UV est lue en continu, grâce à un prélèvement par pompe péristaltique. Le pourcentage de tiapride dissous est déterminé en fonction du temps, par comparaison de  
20 l'absorbance UV à 288 nm de l'échantillon avec celui d'un étalon de tiapride chlorhydrate de concentration 0,222 mg/ml dans le milieu de dissolution. Le milieu de dissolution est constitué de 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Les résultats sont rapportés dans la figure 2.  
25 On obtient une libération contrôlée du chlorhydrate de tiapride.

- Exemple 2 : comprimé flottant à libération prolongée à 3  
30 couches de NS49 sous forme de chlorhydrate

- 2 granulés sont préparés. Le granulé 1 est identique à celui de l'exemple précédent. Le granulé 2 est tel que décrit ci-dessous. Des comprimés à trois couches sont  
35 préparés, contenant 150 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 100 mg de granulé 2 dans la couche intérieure qui contient 2 mg de NS 49 sous forme de chlorhydrate et 100 mg de granulé 1 dans la 2ème couche extérieure.

## Granulé 2 : couche intérieure 2

	NS49 chlorhydrate	2,0 %
	Methocel® K100M	45,0 %
5	Avicel® PH101	51,8 %
	Aérosil® 200	0,2 %
	Stéarate de magnésium	1,0 %
		<hr/> 100,0 %

## Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte  
5 deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :
- (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
  - (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,
- 10 (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un même comprimé pouvant posséder des compositions et des dimensions différentes.
- 15 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice polymérique gonflante est constituée d'un polymère hydrophile pouvant être choisi parmi les familles de polymère hydrophile suivantes :
- 20 - les polysaccharides naturels,  
- les dérivés de la cellulose,  
- les polyvinylpyrrolidones,  
- les polymères dérivés des acides acrylique et méthacrylique et leurs sels,
- 25 - les polymères d'acides aminés  
ou d'un mélange de 2 à 3 d'entre eux, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce  
30 que les polymères hydrophiles peuvent être choisis parmi :
- les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
  - la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique
- 35 ou la carboxyméthylcellulose calcique,  
l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose,
- les polyacrylates ou,
  - les polylysines.



4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un excipient hydrophile capable de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes choisi parmi le lactose, la mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline, le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tetradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère ou les polysorbates.
- 10 5. Composition selon l'une quelconque des revendication 1 à 4, caractérisée en ce que l'excipient modifiant la libération du principe actif peut être choisi parmi les polymères hydrophiles selon les revendications 2 ou 3 ou parmi l'éthylcellulose, la méthylcellulose ou les
- 15 copolymères acryliques, mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à la revendication 1, sont dans des couches distinctes, également parmi les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba,
- 20 le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le béhénate de glycérol ou une association d'un polymère hydrophile et d'une substance lipidique.
- 25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de
- 30 calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au
- 35 moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques.

8. Composition selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.

5

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide, tel que métoclopramide, véralipride, alizapride, clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de tiapride.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est un  $\alpha_1$ -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme d'énantiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique ou l'amoxicilline, le (+)- $\alpha$ -aminométhyl-2-méthoxy-5-sulfonamidobenzèneméthanol ou le 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide ou l'un de leurs sels.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate de 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

1/1

Figure 1

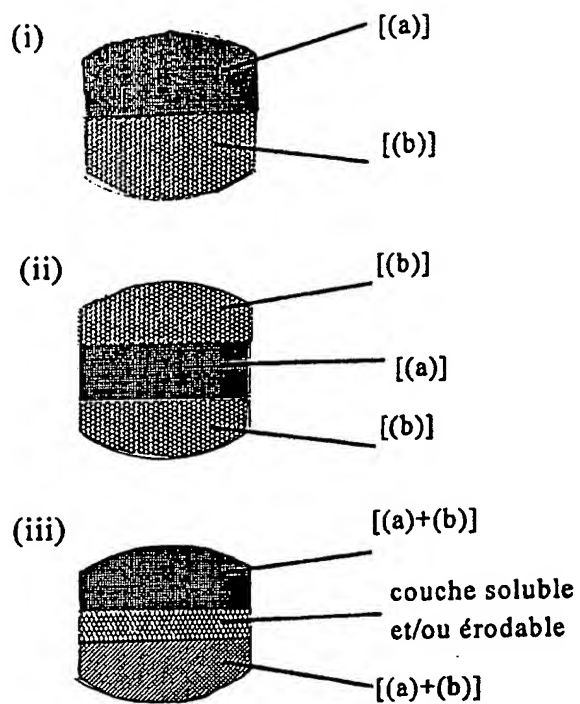
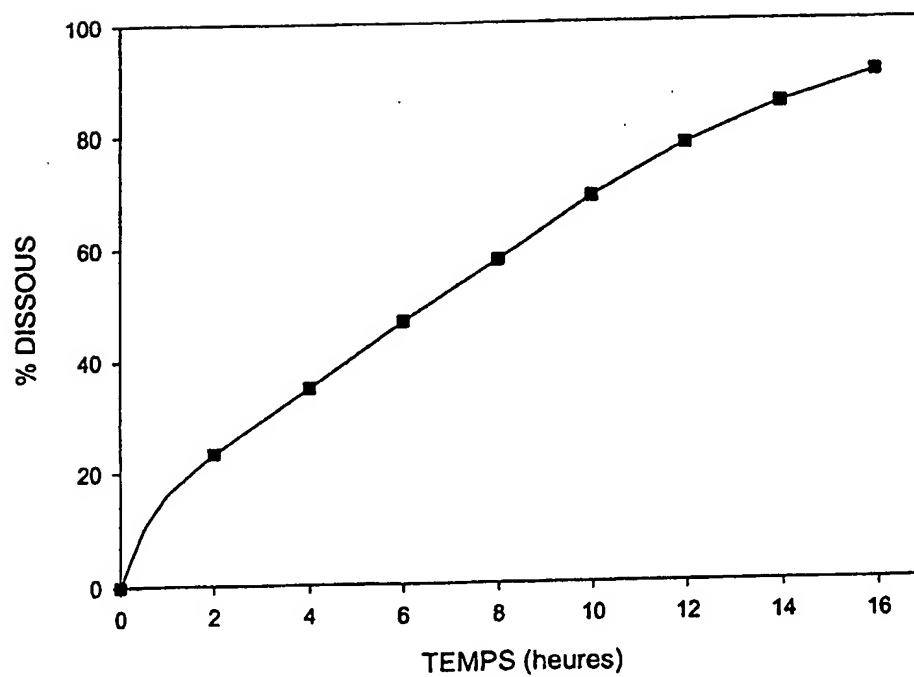


Figure 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02443

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 August 1995 (1995-08-30) claims examples	1-3,5-8, 12
A	WO 98 11879 A (DEPOMED) 26 March 1998 (1998-03-26) claims	1-8,12
A	WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 December 1997 (1997-12-18) claims	1-9
A	WO 96 29054 A (BOOTS) 26 September 1996 (1996-09-26) claims examples	1-9,12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2000

Date of mailing of the international search report

13/01/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .ional Application No

PCT/FR 99/02443

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	FR 2 762 213 A (SYNTHELABO) 23 October 1998 (1998-10-23) the whole document -----	1-3,5-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 669129 A	30-08-1995	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A US 5651985 A	31-08-1995 29-08-1995 13-02-1996 29-07-1997
WO 9811879 A	26-03-1998	US 5972389 A AU 4428097 A EP 0941071 A NO 991341 A	26-10-1999 14-04-1998 15-09-1999 19-05-1999
WO 9747285 A	18-12-1997	AU 3290397 A	07-01-1998
WO 9629054 A	26-09-1996	EP 0814772 A	07-01-1998
FR 2762213 A	23-10-1998	AU 7341698 A WO 9847506 A ZA 9803258 A	13-11-1998 29-10-1998 19-10-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 99/02443

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/00 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

### B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

### C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 août 1995 (1995-08-30) revendications exemples ---	1-3,5-8, 12
A	WO 98 11879 A (DEPOMED) 26 mars 1998 (1998-03-26) revendications ---	1-8,12
A	WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 décembre 1997 (1997-12-18) revendications ---	1-9
A	WO 96 29054 A (BOOTS) 26 septembre 1996 (1996-09-26) revendications exemples ---	1-9,12
	---	
	-/--	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une invention ou pour une raison spéciale (telle qu'individuelle)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"8." document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/2000

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. .de internationale No

PCT/FR 99/02443

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	FR 2 762 213 A (SYNTHELABO) 23 octobre 1998 (1998-10-23) le document en entier -----	1-3,5-10



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De .de internationale No

PCT/FR 99/02443

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 669129 A	30-08-1995	DE 4406424 A	31-08-1995
		CA 2143500 A	29-08-1995
		JP 8040879 A	13-02-1996
		US 5651985 A	29-07-1997
WO 9811879 A	26-03-1998	US 5972389 A	26-10-1999
		AU 4428097 A	14-04-1998
		EP 0941071 A	15-09-1999
		NO 991341 A	19-05-1999
WO 9747285 A	18-12-1997	AU 3290397 A	07-01-1998
WO 9629054 A	26-09-1996	EP 0814772 A	07-01-1998
FR 2762213 A	23-10-1998	AU 7341698 A	13-11-1998
		WO 9847506 A	29-10-1998
		ZA 9803258 A	19-10-1998